PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number	JP-A-49-101348
(43)Date of publication of application	25.Sep.1974
(21)Application number	48-14192
(22)Date of filing	3.Feb.1973
(71)Applicant	SUNTORY LIMITED
(72)Inventor	SHIRŌ, Senoo TAKASHI, Tokuyama
(54)Title	2-amino-2'-acetoamino-5-methoxypropiophenone and method for producing its derivatives

(11) JP Laid-Open Patent Application No: 49-101348

(19) Unexamined Patent Gazette

(43) Date of Publication: 1974.09.25

(52) Japanese Patent Classification: 16 C54, 16 E0, 36 B0

(21) Application number: 48-14192

(22) Application Date: 1973.02.03

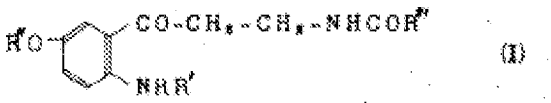
(71) Applicant: Suntory Co, Ltd

(72) Inventors: Shiro SENOO, et al

(54) Title of the Invention: **PROCESS FOR PRODUCTION OF 2-AMINO-2'-ACETAMINO-5-METHOXYPROPIOPHENONE AND DERIVATIVE THEREOF**

[Claims]

A process for the production of 2-amino-2'-acetamino-5-methoxypropiophenone and a derivative thereof shown by the following general formula (I), characterised in that melatonin is oxidised and then reduced.



(I)

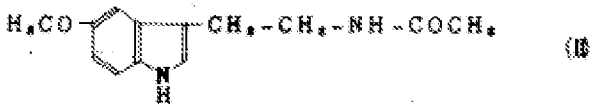
In the formula, R and R', which may be the same or different, are each a hydrogen, CHO, or a C_1-C_4 alkyl group or acyl group. R'' and R''', which may be the same or different, are

each a hydrogen, alkyl group, aromatic group, or a heteroaromatic group.

[Detailed Description of the Invention]

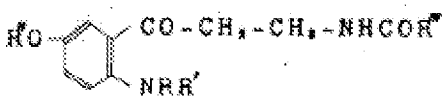
The present invention is a process for the production of 2-amino-2'-acetamino-5-methoxypropiophenone and a derivative thereof obtained by the oxidation and then reduction of melatonin. None of the substances of the present invention are recorded in the literature, and were discovered for the first time by the present inventors. These substances have an effect on the stimulation or suppression of animal MSH (melanocyte-stimulating hormone) and sexual activity.

Melatonin is a substance shown by the formula (II). It is a hormone secreted by the pineal gland of animals. It has a suppressive effect on MSH and is also said to have a suppressive effect on sexual activity.



As the oxidation method in the present invention, melatonin can be dissolved in esters, ethers, acetones, or other such suitable organic solvent and oxidised by ozone,

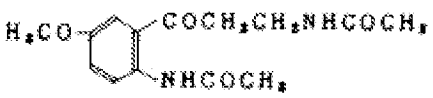
peroxides, organic per-acids, photosensitised oxidants, hydroiodic acid, or another oxidant. Hydrogen, inorganic metal hydride, or another reducing agent can be used in reduction of the oxidation product. The reduced substance is preferably separated by chromatography. The novel compounds of the present invention are shown by the following general formula (I).



(I)

In the formula, R and R', which may be the same or different, are each a hydrogen, CHO, or a C_1-C_4 alkyl group or acyl group. R'' and R''', which may be the same or different, are each a hydrogen, alkyl group, aromatic group, or a heteroaromatic group.

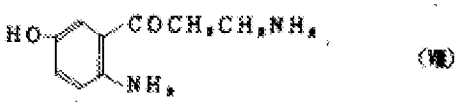
A typical example is 2-amino-2'-acetamino-5-methoxypropiophenone in which R = R' = H and R'' = R''' = CH_3. Derivatives thereof can be obtained by arbitrary substitution according to ordinary chemical methods. An example is 2,2'-diacetamino-5-methoxypropiophenone (III).



(III)

A substance known in the literature, 2,2'-diamino-5-hydroxypropiophenone (VIII), is obtained when compounds of

[formulas] (IV), (VI), and (VII) shown in the working examples discussed below are boiled in a nitrogen stream under rigorous conditions such as a hydrobromic acid environment.



Various combinations of compounds can be derived easily from compounds (IV), (VI), (VII), and (VIII) by ordinary alkylation and acylation conditions.

The present invention is explained below through working examples.

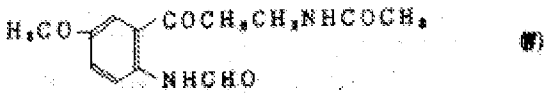
Working Example 1

A quantity of 293 mg of melatonin was dissolved in 50 mg of anhydrous ethyl acetate and oxygen containing ozone was passed therethrough under cooling until an Ehrlich test of the reaction solution became negative.

A quantity of 4.0 mg of palladium carbon (10%) catalyst was added to the ozone reaction solution, and the solution was made to absorb approximately 30 mL of hydrogen under vigorous stirring in a hydrogen stream. The catalyst was filtered out, and the product was washed well with tetrahydrofuran. The filtrate and wash solution were combined and concentrated under reduced pressure. The

concentrate was chromatographed on a column of 40 g of silica gel (Kieselgel H nach Stahl made by Merck, height 235 mm, bore 22 mm). A mixed solution of chloroform: isopropanol = 14: 1 was used in development. Development was conducted at a flow rate of one drop every 8 to 9 seconds from a Teflon tube having an outside diameter of 2 mm, and fractions were collected every 400 drops (approximately 5 mL/hr).

Approximately 120 mg of crystalline 2-formylamino-2'-acetamino-5-methoxypropiophenone (IV) was obtained when fractions 18 to 29 were combined and concentrated.



(IV)

The crystals had a melting point of 147.5°C when recrystallised from ethyl acetate. A solution of the crystals had fluorescence.

Elemental analysis: molecular formula $C_{18}H_{16}N_2O_4$

Found: C 59.01; H 6.11; N 10.59

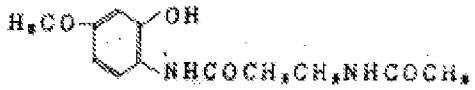
Calculated: C 59.08; H 6.10; N 10.60

UV spectrum:

λ_{max}^{EtOH} 236 mμ (ε = 23,600); 266 mμ (ε = 8,700); 350 mμ (ε = 4,100)

The results of analysis of the infrared absorption spectrum, nuclear magnetic resonance spectrum, and mass spectrum also supported structural formula (IV).

Approximately 55 mg of crystalline 2-(2'-acetaminopropionyl)amino-5-methoxyphenol (V) was obtained when fractions 49 to 57 were combined and concentrated. The compound had a melting point of 167 to 168°C when recrystallised from acetonitrile.



(V)

Reactions prompted using phosphomolybdic acid and ammonia and iron chloride reaction were negative. The substance was judged to have been produced by transition of an oxidation intermediate.

Elemental analysis: Molecular formula $C_{13}H_{18}N_3O_4$

Found: C 57.00; H 6.45; N 11.19

Calculated: C 57.13; H 6.39; N 11.10

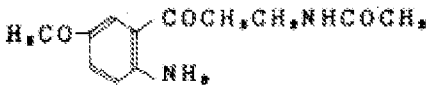
UV spectrum

λ_{max}^{EtOH} 251mμ(ε=9,850); 290mμ(ε=5,180)

The results of analysis of the infrared absorption spectrum, nuclear magnetic resonance spectrum, and mass spectrum also supported structural formula (V).

Working Example 2

A quantity of 40 mg of the 2-formylamino-2'-acetamino-5-methoxypropiophenone (IV) obtained in Working Example 1 was dissolved in 4 mL of methanol. A quantity of 0.04 mL of 6N hydrochloric acid was added and boiled for five minutes. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, neutralised by adding dilute ammonia water, and extracted using chloroform. The extract was concentrated under reduced pressure, dried solid, and recrystallised from ethyl acetate-cyclohexane, producing 30 mg of yellow, crystalline 2-amino-2'-acetamino-5-methoxypropiophenone (VI).



Melting point 69 to 71°C; solution has fluorescence.

Elemental analysis: Molecular formula $C_{13}H_{16}N_2O_3 \cdot H_2O$

Found: C 57.02; H 7.13; N 10.69

Calculated: C 56.68; H 7.13; N 11.02

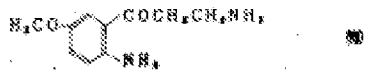
UV spectrum

λ_{max}^{EtOH} 228mμ(ε=21,300); 257mμ(sh)(ε=8,280); 391mμ(ε=5,060)

The results of analysis of the infrared absorption spectrum, nuclear magnetic resonance spectrum, and mass spectrum also supported structural formula (VI).

Working Example 3

A quantity of 100 mg of the 2-formylamino-2'-acetamino-5-methoxypropiophenone was dissolved in concentrated hydrochloric acid and then boiled for 2 hours in a stream of nitrogen gas. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, dried solid, and recrystallised from ethanol (99%), producing 65 mg of yellow, crystalline 2,2'-diamino-5-methoxypropiophenone (VII).



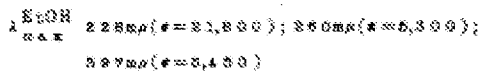
Melting point 215°C

Elemental analysis: Molecular formula $C_{16}H_{14}N_2O_2 \cdot 2HCl$

Found: C 45.28; H 6.36; N 10.15

Calculated: C 44.94; H 5.99; N 10.41

UV spectrum



The results of analysis of the infrared absorption spectrum, nuclear magnetic resonance spectrum, and mass spectrum also supported structural formula (VII).

Applicant: Suntory Co., Ltd.
Agent: Toshio Takigawa

5. List of attached documents:

(1) Specification: 1 copy

(2) Application: 1 copy

(3) Power of attorney: 1 copy

6. Inventors

Takashi Tokuyama

2-1-117 Hanazono Hon-machi, Higashi-osaka-shi, Osaka-fu

Procedural Amendment

April 11, 1973

Director, Patent Agency: Yukio Miyake

1. Disclosure of case: Patent Application No. 48-14192

2. Title of the invention: Process for the production of 2-amino-2'-acetamino-5-methoxypropiophenone and derivatives thereof

3. Person submitting amendment:

Relationship to case: Applicant

Suntory Co., Ltd.

1-1, 2-chome Dojimahamadori, Kita-ku, Osaka-shi

Representative: Keizo Saji

4. Agent:

Toshio Takigawa, Patent Attorney (7230)

3-12, 6-chome Toneyama, Toyonaka-shi, Osaka-fu 560

5. Date of amendment decree: None (voluntary submittal)

6. Object of amendment: Detailed description of the invention section

7. Detail of amendment:

(1) Line 5 from the bottom of page 2 of the specification: 'hydroiodic acid' is amended to read 'periodic acid'.

(2) Line 8 of page 4 of the specification: '50 mg' is amended to read '50 mL'.

⑲ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 49－101348

㊸公開日 昭49.(1974) 9.25

㉑特願昭 48－14192

㉒出願日 昭48.(1973) 2. 3

審査請求 未請求 （全3頁）

庁内整理番号

6864 43
7375 44
7043 44

㊷日本分類

16 C54
16 E0
30 B0

（2.00円）

特　許　願

昭和４８年２月　３日

特許庁長官　三宅幸夫殿

1 発明の名称

２－アミノ－２′－アセトアミノ－５－メトキシプロピオフエノンおよびその誘導体の製法

2 発明者

兵庫県西宮市甲子園口北町１９－２

蜂尾四郎　（ほか１名）

3 特許出願人

大阪市北区堂島浜通２丁目１番地１

サントリー株式会社

代表者 佐治敬三

4 代理人

〒560 大阪府豊中市刀根山６丁目５の１２

弁理士（7230）滝川敏雄

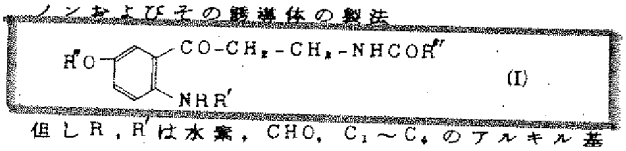
明細書

1 発明の名称

２－アミノ－２′－アセトアミノ－５－メトキシプロピオフエノンおよびその誘導体の製法

2 特許請求の範囲

メラトニンを酸化しついで還元することを特徴とする下記一般式(I)で示される２－アミノ－２′－アセトアミノ－５－メトキシプロピオフエノンおよびその誘導体の製法



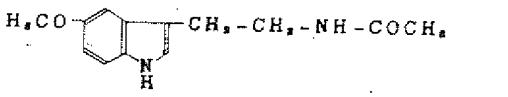
(I)

但しR，R′は水素，CHO，C_1～C_4のアルキル基またはアシル基のいずれかで同一であつても異つてもよい。またR″，R‴は水素，アルキル基，芳香族基，異節芳香族基のいずれかで同一であつても異つてもよい。

3 発明の詳細な説明

本発明はメラトニンを酸化しついで還元することによつてえられる２－アミノ－２′－アセトアミノ－５－メトキシプロピオフエノンおよびその誘導体の製法であり本発明にかかる物質はいずれも文献未記載のもので本発明者らによつて始めて見出されたもので、動物のMSH（色素細胞刺激ホルモン）および性活動の刺激または抑制に対する効果を有するものである。

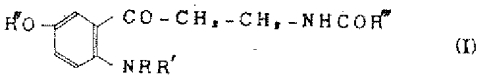
メラトニンは式(II)にて示される物質であり動物の松果腺より分泌されるホルモンでMSHの抑制作用を有するものであるが、一方性活動の抑制作用をも有するといわれている。



(II)

本発明による酸化方法としてはメラトニンをエステル類，エーテル類，アセトン類等の適当な有機溶剤にとかしオゾン，過酸化物，有機過酸，光増感酸化剤，次化水素酸，その他の酸化剤によつて行なうことができ酸化生成物を還元するには水素，無機金属水素化合物，その他の還元剤を用いることができ、還元された物質はクロマトグラフによつて分離することが好ましい。本発明にかか

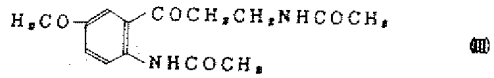
る新規化合物は下記一般式(I)で示されるものである。



(I)

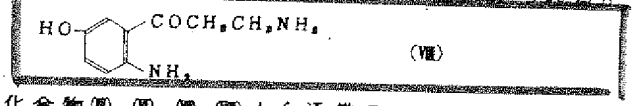
但しR，R′は水素，CHO，C_1～C_4のアルキル基またはアシル基のいずれかで同一であつても異つてもよい。またR″，R‴は水素，アルキル基，芳香族基，異節芳香族基のいずれかで同一であつても異つてもよい。

その代表的なものはR＝R′＝H，R″＝R‴＝CH_3である2－アミノ－2′－アセトアミノ－5－メトキシプロピオフエノンであり、その誘導体は通常の化学的方法によつて任意に置換しうるものである。例えば2，2′－ジアセトアミノ－5－メトキシプロピオフエノン(III)をあげることができる。



(III)

また後述する実施例に示される(IV)，(VI)，(VIII)の化合物をブロム水素酸のような苛酷な条件で窒素気流中煮沸すると、文献既知物質の2，2′－ジアミノ－5－ヒドロキシプロピオフエノン(IX)がえられる。



(IX)

化合物(II)，(VI)，(VIII)，(IX)から通常のアルキル化，アシル化の条件によつて種々の組合わせの化合物が容易に誘導できる。

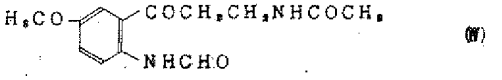
次に実施例によつて本発明を説明する。

実施例1

メラトニン293mgを無水酢酸エチル50mlにとかし、氷冷しながらオゾンを含む酸素を反応液がエールリヒ（Ehlrich）試験に陰性になるまで通じる。

オゾン反応液に40mgのパラジウム炭（10%）触媒を加え水素気流中にてはげしく撹拌すると約30mlの水素が吸収される。触媒を濾別しテトラヒドロフランでよく洗滌する。濾液，洗液を合し減圧下に濃縮する。濃縮物をシリカゲル40gのカラム（メルク製 Kieselgel H nach Stahl、高さ235mm，口径22mm）のうえでクロマトグラフを行なう。展開にはクロロホルム14，イソプロパノール1の混合液を用い、外径2mmのテフロンチューブから8～9秒に1滴の流速で展開し400滴（約5ml 1時間）毎に分画する。

分画18～29を合し濃縮すると約120mgの結晶2－フオルミルアミノ－2′－アセトアミノ－5－メトキシプロピオフエノン(IV)がえられる。



(IV)

結晶は酢酸エチルから再結晶すると融点147.5℃を示しその溶液は螢光を有する。

元素分析　分子式 $C_{13}H_{16}N_2O_4$

実測値　C 59.01；H 6.11；N 10.59；

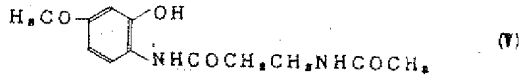
計算値　C 59.08；H 6.10；N 10.60；

UVスペクトル

λ_{max}^{EtOH} 236mμ（ε＝23,400）；266mμ（ε＝8,700）；350mμ（ε＝4,100）

赤外線吸収スペクトル，核磁気共鳴スペクトル，質量分析スペクトルの解析の結果も構造式(IV)を支持する。

分画49～57を合し濃縮すると約55mgの結晶2－（2′－アセトアミノプロピオニル）アミノ－5－メトキシフエノール(V)がえられる。アセトニトリルから再結晶すると融点167～168℃を示す。



(V)

燐モリブデン酸とアンモニアによる反応および塩化鉄反応は陽性を示し、これは酸化中間体の転移による物質であることが判明した。

元素分析　分子式 $C_{13}H_{18}N_2O_4$

実測値　C 57.00；H 6.45；N 11.19；

計算値　C 57.13；H 6.39；N 11.10；

UVスペクトル

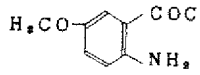
λ_{max}^{EtOH} 251mμ（ε＝9,950）；290mμ（ε＝5,180）

赤外線吸収スペクトル，核磁気共鳴スペクトル，質量分析スペクトルの解析の結果も構造式(V)を支持する。

実施例2

実施例1でえられた2－フオルミルアミノ－2′－アセトアミノ－5－メトキシプロピオフエノン

(Ⅳ) 40㎎をメタノール4㎖にとかし、0.04㎖の6N塩酸を加えて5分間煮沸する。反応液を減圧下に濃縮し、希アンモニア水を加えて中和しクロロホルムで抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固し酢酸エチル—シクロヘキサンから再結晶すると約30㎎の黄色結晶2—アミノ—2′—アセトアミノ—5—メトキシプロピオフエノン(Ⅶ)がえられる。



(Ⅶ)

融点69～71℃で溶液は螢光を有する。

元素分析　分子式 $C_{18}H_{18}N_2O_3 \cdot H_2O$

実測値　C 57.02；H 7.13；N 10.69；

計算値　C 56.68；H 7.13；N 11.02；

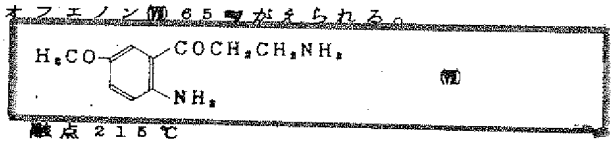
UV スペクトル

λ_{max}^{EtOH} 228mμ(ε=21,300)；257mμ(sh)(ε=5,280)；391mμ(ε=5,060)

赤外線吸収スペクトル，核磁気共鳴スペクトル，質量分析スペクトルの解析の結果も構造式(Ⅶ)を支持する。

実施例3

2—フオルミルアミノ—2′—アセトアミノ—5—メトキシプロピオフエノン100㎎を濃塩酸にとかし窒素気流中にて2時間煮沸する。減圧下に濃縮乾固しエタノール(99%)から再結晶すると黄褐色の結晶2,2′—ジアミノ—5—メトキシプロピオフエノン(Ⅷ)65㎎がえられる。



(Ⅷ)

融点215℃

元素分析　分子式 $C_{10}H_{14}N_2O_2 \cdot 2HCl$

実測値　C 45.28；H 6.36；N 10.15；

計算値　C 44.94；H 5.99；N 10.41；

UV スペクトル

λ_{max}^{EtOH} 228mμ(ε=21,800)；260mμ(ε=5,300)；397mμ(ε=5,450)

赤外線吸収スペクトル，核磁気共鳴スペクトル，質量分析スペクトルの解析の結果も構造式(Ⅷ)を支持する。

出願人　サントリー株式会社

代理人　滝川敏雄

5. 添付書類の目録

(1)明細書	1通
(2)願書副本	1通
(3)委任状	1通

6. 前記以外の発明者

大阪府東大阪市花園本町2の1の117

(オオサカフヒガシオオサカシハナゾノホンマチ)

鷹山幸

(トヤマ　サチ)

手続補正書

昭和48年4月//日

特許庁長官　三宅幸夫殿

1. 事件の表示　特願昭48—14[illegible]2号

2. 発明の名称

2—アミノ—2′—アセトアミノ—5—メトキシプロピオフエノンおよびその誘導体の製法

3. 補正をする者

事件との関係　特許出願人

大阪市北区堂島浜通2丁目1番地

サントリー株式会社

代表者　佐治敬三

(サジケイゾウ)

4. 代理人

〒550 大阪府豊中市刀根山6丁目5の12

弁理士(7230)滝川敏雄

5. 補正命令の日付　自発のためありません

6. 補正の対象　明細書の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

(1) 明細書第2頁下から5行目「次化水素酸」を「過次素酸」と訂正する。

(2) 同書第4頁8行目「50㎎」を「50㎖」と訂正する。

以上